

硒的化学形态及生理作用

胡利明¹, 王和生¹, 李远军²

(1.西昌市河西中学, 四川 西昌 615000; 2.西昌学院, 四川 西昌 615013)

【摘要】介绍了硒在生物体中存在的化学形态、主要生理作用以及硒化合物与某些疾病的关系; 简要综述了有机硒化合物的研究和应用成果。

【关键词】 硒; 生理作用; 疾病

【中图分类号】 O613.52 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-1891(2005)01-0105-04

硒元素是瑞典化学家Berzalins于1817年在研究铅室泥组成时发现的。硒位于元素周期表第VIA族, 为准金属元素, 地壳中丰度仅为0.05 $\mu\text{g/g}$ ~0.09 $\mu\text{g/g}$, 属稀有分散元素, 在某些沉积岩和硫化矿中才有富积, 且常与Bi、Co、Sn等元素伴生^[1]。目前, 硒主要从电解铜厂的阳极泥及硫酸工业的废物(硫黄燃烧的烟道灰、铅室渣或洗塔尘)中提取。无机形态的硒主要以单质硒(Se^0), 硒的金属化合物以及硒酸盐(SeO_4^{2-})和亚硒酸盐(SeO_3^{2-})存在。由于硒的半导体性质及吸收光的特性, 在电子工业上主要用于制作整流器、普通复印机和光电印刷机的感光器、光敏电阻和光电管, 玻璃制造业中用于脱色和改变玻璃的颜色及性能。

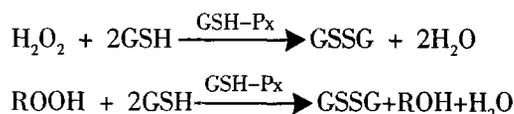
人们对硒生理作用的认识最初是从其毒性开始的。1933年, Robison证明美国中西部牛羊患的“盲目蹒跚病”和“碱毒症”是因为食用含硒高的植物引起中毒所致, 工业硒污染亦造成其产业工人出现中毒症状, 因此在较长一段时间内, 人们关注的是硒的生理毒性。但是自20世纪50年代以来, 随着在动植物体中一系列含硒酶和含硒化合物的相继发现, 人们开始对硒的营养作用关注, 认识到硒是动物的必须微量元素。

1 动物体中主要的硒化合物

生物体中存在的有机形态的硒为负二价, 可以被氧化为 $-\text{Se}-\text{Se}-$, 与硫有相似的性质。现今发现的硒化合物主要有: 硒代半胱氨酸($\text{HSe}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)、硒甲基硒代半胱氨酸($\text{CH}_3\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)$

COOH)、硒代蛋氨酸($\text{CH}_3\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)、硒甲基硒代蛋氨酸($(\text{CH}_3)_2\text{Se}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)、硒代胱氨酸($\text{Se}-\text{Se}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH})_2$)、二甲基硒($\text{CH}_3-\text{Se}-\text{CH}_3$)、二甲基二硒($\text{CH}_3-\text{Se}-\text{Se}-\text{CH}_3$)、三甲基硒($(\text{CH}_3)_3\text{Se}^-$)等。其中硒代蛋氨酸可取代蛋氨酸而发挥作用, 而硒代半胱氨酸只在蛋白质的特殊位点发挥其特殊作用, 因此硒代半胱氨酸(Sec)被称为第二十个氨基酸。蛋白质组成中含硒代半胱氨酸的被称为硒蛋白(Selenoprotein), 其它含硒的蛋白质称为含硒蛋白(Selenium-containing protein)。Behne等人^[2-3]用体内⁷⁵Se组织定位法预言哺乳动物体内有20~30种硒蛋白质。而Burk^[4]等人用染色体内丰富和非丰富基因的比率预言哺乳动物体内有超过100种硒蛋白。目前已有14种硒蛋白通过提纯和克隆得到明确描述^[5]。随着硒生物化学的发展将会有更多的硒蛋白被发现, 与硒相关的生物化学过程将更为清楚。

1973年Rotruck发现了含硒的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px), 并且明确了其生理作用^[6]。GSH-Px包含四个硒原子, 硒是该酶的活性中心。GSH-Px是一种包括过氧化氢和脂肪过氧化物在内的动物体内多种过氧化物的分解酶。此酶以谷胱甘肽(GSH)作底物, 能使有害的 H_2O_2 或ROOH还原成 H_2O 。硒的主要作用是催化还原型的谷胱甘肽为氧化型, 使有毒的过氧化物(ROOH)变成无毒的羟化物(ROH), 阻遏脂质过氧化的链式反应。



收稿日期: 2004-12-10

作者简介: 胡利明(1967-), 女, 中教二级, 主要从事生物和计算机教学及研究。

1977年Herrman^[7]发现硒蛋白P。硒蛋白P含10个硒代半胱氨酸,其中的硒占了血浆总硒的60%—80%,一般认为具有保护内皮细胞抗氧化损伤活性,是硒的贮运蛋白,但硒蛋白P的功能目前还不能肯定。

1993年Vendeland等^[8]在大鼠肌肉中分离得到了纯品硒蛋白W。谷氨酸、甘氨酸、赖氨酸、亮氨酸、缬氨酸是硒蛋白W的主要氨基酸,硒以硒代半胱氨酸存在,每摩尔蛋白质中含硒0.92克。硒蛋白W对维护肌肉的正常功能是必要的,在肾和其他组织中存在,是防止组织硒蛋白缺乏的一种重要物质。但其功能目前也不能肯定。

另外,对一些含硒酶的生理作用也有大量研究,目前虽还不完全清楚其结构与功能,但仍有一些了解^[9]。

2 硒与某些疾病的关系

1973年由于GSH-Px及其生理作用的发现,硒被确认为是生命的必需微量元素(essential element)。硒广泛分布于各器官和组织中,尤其在肝和肾中含量最高。世界卫生组织(WHO)于1987年出版的环境健康有关硒的评价标准一书中指出,克山病、大骨节病、癌症和心脏病与低硒有关。由于硒与硫属同族元素,从软硬酸碱的角度看-SeH中的硒也具有软碱的性质,在生物体内可与多种重金属反应,对多种重金属的毒性具有拮抗作用。临床实验表明,硒至少在以下几方面起作用^[10]:(1)人体克山病,大骨节病和因碘缺乏有关的地方病;(2)各种癌症;(3)心血管病;(4)补体活化和流行性出血热;(5)男性不孕和女性妊娠性高血压;(6)辐射损伤、机体修复和延缓衰老;(7)免疫功能与爱滋病;(8)重金属毒性与职业病。这些作用主要通过硒酶和硒蛋白来实现,下面简要介绍硒与一些疾病的关系。

2.1 与肿瘤的关系

据世界卫生组织分析,发硒含量与肿瘤死亡率成反向关系,低硒人群癌症发生率是高硒人群的2—6倍;癌症患者的血硒水平明显低于正常人,并且病情越重血硒水平越低。同时,大量动物实验表明,在水或饲料中加入硒化物,可有效抑制化学致癌剂的致癌效应,降低小鼠或大鼠皮肤癌、肝癌、结肠癌和乳腺癌的发生。

对硒抗癌机制的研究已有大量的报道,例如:通

过GSH-Px的抗氧化活性和清除自由基防止过氧化物和自由基对细胞,特别是DNA的损伤,起保护作用;改变某些致癌物质的代谢;通过影响cAMP、PKC,MAPK水平阻断癌细胞分裂增殖信号的传递过程而抑制癌细胞的生长等等。

2.2 与爱滋病的关系

爱滋病患者因为免疫低下会患各种疾病,研究发现爱滋病患者血硒处于低水平,由于低硒和爱滋病都可引起免疫低下,故推论低硒会导致爱滋病的死亡率上升^[11]。营养水平的硒即具有提高机体免疫功能的能力,硒可影响吞噬细胞的杀菌活力,增加免疫球蛋白的分泌,增加白细胞吞噬和杀菌能力以及脾脏细胞黏附的抗原提升能力^[12],从而影响机体非特异性免疫功能。补充适量的硒可使人体细胞毒性(T_C)细胞和自然杀伤(NK)细胞活性明显增加^[13],从而影响细胞免疫功能。

2.3 与高血压的关系

大量研究表明,高血压患者血硒水平低于正常人,硒对高血压有降低作用可能因为硒保护心肌细胞膜免受过氧化物损害,维持细胞脂质的完整性,参与细胞的代谢以及细胞辅酶A和辅酶Q的合成。对细胞膜性系统有保护作用。

2.4 与克山病和大骨节病的关系

克山病是一种以心肌病变为主的疾病^[14],大骨节病是一种地方性慢性对称畸形的骨关节病,其病因主要是由于营养性缺硒所致的红细胞免疫功能低下所致。虽然这两种病的病因不同,但常处同一病区,病区生态环境和病体中都缺硒。在我国“七·五”攻关项目的研究中,通过在农田土壤中补充亚硒酸钠提高农作物硒含量,口服亚硒酸钠片、硒酵母和日常食用碘盐等方法对预防和治疗这两种疾病取得良好效果^[15]。

2.5 与重金属毒性的关系

硒能拮抗镉、铅、汞、锡、砷、铜等多种重金属的毒性。在重金属中尤以汞的污染广泛和毒性剧烈,自然界各种形态的汞都对生物体造成严重的危害。研究发现硒对汞的毒性有显著的拮抗作用,汞和硒在哺乳动物体内同时积累可达到很高的浓度而不引起中毒反应^[16],硒和汞在生物体内主要通过形态的变化,形成与高分子量蛋白质结合的硒汞复合物,并最终矿化成不为生物体代谢的硒化汞而解毒^[17]。

3 硒的毒性

以上讨论了硒对人体生理的诸多重要性,但硒对人体同样是一毒性元素,硒的生理需要量与其中毒量非常接近,对人类及对动物的安全度很低。人体内正常硒水平约为 $0.21\mu\text{g/g}$,肾脏中可达 $4\mu\text{g/g}$,肝脏中为 $0.4\sim 2.6\mu\text{g/g}$,心脏中为 $0.3\sim 1.8\mu\text{g/g}$ ^[18],超过 $5\mu\text{g/g}$ 则为有害, $10\mu\text{g/g}$ 以上就成为致癌元素^[19]。我国推荐硒的摄入量成人每天 $50\mu\text{g}$,儿童和青少年每天 $20\sim 50\mu\text{g}$,婴儿每天为 $15\mu\text{g}$ 。小孩每天摄入体内硒过多会引起慢性中毒,出现晕倒、脱发、脱指甲、四肢麻木及偏瘫等症状。动物实验证实过多的硒对动物会造成非常大的危害。在日本鹤鹑的食物中加入 $6\sim 12\mu\text{g/g}$ 的硒,将会降低鹤鹑蛋的孵出率,并引起幼鸟高达50%的畸形^[20], $6\mu\text{g/g}$ 的硒使孵出率降低至40%(控制组为80%),畸形率升至38%(控制组只有2%)^[21]。在硒各种形态的化合物中,元素硒相对无毒,硒化氢毒性最大,是带有毒性烟雾的挥发酸,溶解性的亚硒酸盐有很高的毒性,硒酸盐也有较高的毒性。硒中毒的机理还不是很清楚,目前认为是硒替换了脱氢酶中巯基中的硫而妨碍了细胞的氧化过程。硒的急性中毒往往与工业污染有关,大多数急性接触硒及其化合物者可产生诸如眼和其它粘膜刺激、喷嚏、咳嗽、头昏、呼吸困难、皮炎、头痛、肺水肿、恶心、呼吸臭之类综合症,延长接触可致死。上述症状往往与硒化氢的刺激性和剧毒有关。人体长期摄入或经肺吸入硒,可产生一系列包括抑郁、神经质、胃肠紊乱、头昏、呼吸大蒜臭和出汗等综合症。

4 含硒活性物质的应用

植物可以从土壤中吸收硒,对硒进行初步富集,人和动物从摄入食物中获得硒。由于硒在地壳中的低丰度,使得地球上的大部分地方处于缺硒状态,在我国除湖北恩施、陕西紫阳两地是天然富硒地区外,

全国有72%的地区为不同程度的缺硒区。但除非医疗需要,低硒地区生活的人群并不适宜采用硒化合物来补充硒,通过食物链转化从中获取适量营养硒才是一种安全、可行的方法。常见食物含硒高低顺序为^[10]:动物内脏>鱼类>蛋>肉>油料>豆类>粮食>蔬菜>水果。植物食品中芝麻、花生、苋菜、黄花菜、淡菜、园葱中含硒量较高,因此食物多样化,维持营养均衡,是满足人体微量元素需求,维持健康的关键一环。

近年来,为寻找用于疾病治疗的含硒药物,人们合成了大量具有生物活性的有机硒化合物,包括硒醚、含硒杂环、二硒醚以及硒氟四大类。其中抗氧化药物依布西啉(Ebselen)以及抗病毒、抗肿瘤药物硒唑咪喃(Selenazofurin)已分别进入三期和一期临床研究。May等人[22]对苯基氨基乙酰硒(PASe)进行了结构修饰,成功合成了第一个口服有效的抗高血压的药物—HoMePASe。但目前药用硒化合物多处于实验室研究阶段,达到临床运用尚需大量工作。

通过植物转化和富集,从而提供安全、高效的补硒物质得到了大量的研究,目前已获得多种富硒营养物质。其中硒多糖的研究和开发有望成为一类功效卓著的临床药物和保健品[23]。多糖具有复杂的生物活性,是一种广普的免疫促进剂,具有免疫调节功能,而且有抗感染,抗辐射,抗凝血,调节细胞生长与衰老,控制细胞分裂与分化,促进核酸与蛋白质的合成等功能。硒多糖作为一种有机硒化合物,兼有多糖与硒二者的活性,是生物体将无机硒转化为有机硒的有效途径之一。研究证明硒多糖的活性普遍高于多糖和硒,更易于生物体吸收和利用。另外现已开发出了富硒酵母、富硒螺旋藻、富硒灵芝、富硒茶叶、富硒大米等富硒食物,可作为人们日常补硒的安全的保健品。

致谢:感谢李运军副教授的指导!

参考文献:

- [1] Kaiser E P. Selenium in sulfide ores. Bull of Geo. Sci. Am., 1954, 65: 1379.
- [2] Behne D, Hilmert H, Scheid S, et al. Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins[J]. Biochem. Biophys Acta. 1988, 966: 12~21.
- [3] Behne C, Kyriakopoulou A, Weissnowak C, et al. Newly found selenium-containing proteins in the tissues of the rats. Boil. Tr. Elem. Res. 55: 99~110.
- [4] Burk T F, Hill K E. Regulation of selenoproteins. Ann Rev. Nutr. 1993, 13: 65~81.
- [5] 谢忠忱,王海宏. 动物硒蛋白的种类及其生化功能的研究进展[J]. 中国实验动物学杂志. 2002, 12(3): 190~193.
- [6] Rotruck J T, Pope A L, Ganther H E, et al. Selenium: Biochemical role as a compound of glutathione peroxidase. Science, 1973, 119:588~590.

- [7] Herrman J L. The properties of rat serum protein labeled the injection of sodium selenite. *Biochem. Biophys. Acta.* 1977, 500: 61~70.
- [8] Vendeland S C, Beilstein M A, Chen C L, et al. Purification and properties of selenoprotein W from rat muscle. *J Biological Chem.* 1993, 268: 17103~17107.
- [9] 刘学诗. 硒蛋白分子生物学及其生理功能研究进展[J]. 信阳师范学院学报, 2001, 14(3): 361~364.
- [10] 颜雪明, 洪敏, 张华. 微量元素硒及有机硒药物研究进展[J]. 广东微量元素科学. 2003, 10(9): 1~10.
- [11] 罗海吉, 吉雁鸿. 硒的生物学及意义[J]. 微量元素与健康研究. 2000, 17(2): 70~73.
- [12] Hu M L, Spallholz J E. In vitro hemolysis of rat erythrocytes by selenium compounds. *Biochem. Pharmacol.* 1983, 32(6): 957~961.
- [13] Beddnarek D, Kandracki M, Cakala S. Effect of selenium and vitamin E on white cells, serum concentration of several minerals and trace elements as well as immunology parameters in calves. *DTW-Dtsch-Tierarztl-Wochenschr*, 1996, 103(11): 457~459.
- [14] 宋鸿彬, 徐光祿. 低硒与克山病关系的临床研究[M]. 陕西医学杂志, 1992, 21(10): 589.
- [15] 李继云, 陈代中. 防止大骨节病的新途径—改良低硒环境与补硒效果的研究[M]. 中国科学技术出版社, 1992, 第1版.
- [16] Pilletier E. Mercury-selenium interactions in aquatic organisms: a review [J]. *Marine Environmental Research.* 1985, 18: 111~132.
- [17] Xiao Rong HU, Hui LI, Yong Xiang ZHANG. The chemical speciation and behavior of mercury and selenium in the insoluble fraction of striped dolphin liver. *Chinese Chemical Letters.* 2004, 15(3): 326~329.
- [18] 彭安, 王文华. 《环境生物无机化学》[M]. 第1版. 北京大学出版社. 1991. P89.
- [19] 冯子道, 安智珠. 《生命元素》[M]. 第1版. 四川教育出版社. 1989. P88, P6.
- [20] El-Begearmi M M, Sunde M L, Ganther H E. A mutual protective effect of mercury and selenium in Japanese quail. *Poultry Science.* 1977. 56: 313~322.
- [21] El-Begearmi M M, Ganther H E, Sunde M L. Dietary Interaction Between Methylmercury, Selenium, Arsenic, and Sulfur Amino Acids in Japanese Quail. *Poultry Science.* 1982. 61: 272~279.
- [22] May S W, Wang L Q, Giu Woznichak M M, et al. An orally active selenium based antihypertensive agent with restricted CNS permeability. *J Pharmacol. Exper. Ther.* 1997, 783(2): 470.
- [23] 崔乔, 尚德静, 邹霞. 硒多糖的研究进展[J]. 中国生化药物杂志. 2003, 24(3): 155~157.

The Chemical Species and Physiological Effects of Selenium

HU Li-ming¹, WANG He-sheng¹, LI Yuan-jun²

(1. Hexi High School, Xichang 615000, Sichuan; 2. Xichang College, Xichang 615013, Sichuan)

Abstract: Introduces the chemical specials in organisms and the physiological effects of selenium, and the relation ship between selenium and several diseases. Reviews the results of the study or supply of organic selenium compounds simply.

Key words: Selenium; Physiological effect; Disease